

University of Groningen

Reliability of diagnostic measures in early onset ataxia

Brandsma, Rick

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2018

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Brandsma, R. (2018). *Reliability of diagnostic measures in early onset ataxia*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHAPTER 10

Nederlandse Samenvatting

Rick Brandsma

Ataxie wordt gekenmerkt door het verlies van vloeiende doelgerichte bewegingen. De kleine hersenen (cerebellum) met zijn netwerken is sterk betrokken bij de afstemming van deze vloeiende doelgerichte bewegingen. Bij een onderbreking van deze netwerken kan ataxie ontstaan. Wanneer ataxie voor de leeftijd van 25 jaar ontstaat wordt dit “Early Onset Ataxia” (EOA) genoemd. EOA omvat een grote groep ziektebeelden met verschillende onderliggende oorzaken.

EOA omvat voornamelijk een groep van zeldzame metabole en genetische aandoeningen met een geschatte prevalentie van ongeveer 14.6 per 100.000. De klinische presentatie van EOA is heterogeen, met een “kern atactisch fenotype” (waar ataxie het dominante symptoom is) en een “gecombineerd atactisch fenotype” (waar andere bewegingsstoornissen dominant zijn of zelfs voor het ontstaan van de ataxie al aanwezig zijn). Dit belemmert een uniforme herkenning van ataxie bij het fenotyperen van patiënten. De beoordeling van kinderen met EOA wordt ook belemmerd door het gelijktijdig voorkomen van een normaal, maar onrijp bewegingspatroon wat vergelijkbare kenmerken van ataxie vertoont. Zowel het heterogene fenotype en het voorkomen van een onrijp bewegingspatroon resulteert in een uitdagende taak om kinderen met EOA te beoordelen.

Voor het vaststellen en vervolgen van de ernst van de ataxie bij kinderen kunnen verschillende ataxieschalen gebruikt worden. De meest gebruikte schalen zijn de “International Cooperative Ataxia Rating Scale” (ICARS), de “Scale for Assessment and Rating of Ataxia” (SARA) en de “Brief Ataxia Rating Scale” (BARS). Deze schalen zijn betrouwbaar toepasbaar bij volwassenen waarbij de schalen alleen beïnvloed werden door de ernst van de ataxie. Bij kinderen is de betrouwbaarheid van de ataxieschalen nog nooit getest. Wij veronderstellen dat het bepalen van de betrouwbaarheid van de ataxieschalen bij kinderen noodzakelijk is om de invloed van de bijkomende neurologische verschijnselen en het onrijp bewegingspatroon te verduidelijken.

Het doel van dit proefschrift is om de betrouwbaarheid van de diagnostische instrumenten te testen voor EOA-patiënten. In het eerste deel van het proefschrift (hoofdstuk 2-6) wordt ingegaan op de betrouwbaarheid van de kwantitatieve ataxieschalen. Het tweede deel van het proefschrift beschrijft de neurologische evaluatie van de fenotypische kenmerken van EOA-patiënten (hoofdstuk 7) en biedt een diagnostisch algoritme om de onderliggende oorzaak van de ataxie te vinden (hoofdstuk 8).

BETROUWBAARHEID VAN KWANTITATIEVE INSTRUMENTEN IN EOA

In **hoofdstuk 2** wordt een vergelijkende studie van drie ataxieschalen beschreven, afgenomen bij 52 gezonde kinderen. Uitkomsten tonen een hoge betrouwbaarheid van alle drie onderzochte schalen met een “Intraclass Correlation Coefficient” (ICC) van 0.90 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0.80 – 0.95) voor de inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid. Een belangrijke bevinding van deze studie is het duidelijke leeftijdsafhankelijke effect op de scores van de ataxieschalen. Jonge

gezonde kinderen hebben fysiologisch hogere scores dan oudere kinderen. Rond de leeftijd van 12 jaar lijkt de invloed van het ontwikkelende cerebellum te verdwijnen en benaderen de scores van de ataxieschalen de volwassen waarden.

Hoofdstuk 3 beschrijft een cross-sectionele studie van de spraak sub-schaal van de ICARS en de SARA verricht bij 52 gezonde kinderen en 40 EOA-patiënten. Deze studie toonde een leeftijdsafhankelijk effect van de spraak sub-schaal bij de gezonde kinderen. Bij de EOA-patiënten was dit leeftijdsafhankelijke effect klein en verwaarloosbaar. Om te bepalen of de spraak sub-schaal haalbaar is voor een internationale studie (gezien er een mogelijk vertekend beeld kan ontstaan door verschillende talen), introduceerden we een taak waarbij lettergrepen herhaald moesten worden. De resultaten toonden dat de officiële spraak sub-schaal vergelijkbaar was met de door ons ontwikkelde lettergrepentak. Dit impliceert dat taal geen invloed heeft op de ataxieschalen in grote internationale studies.

In **hoofdstuk 4** wordt een grote Europese multicenterstudie beschreven, waarin 156 gezonde kinderen van negen verschillende landen zijn geïncludeerd om de betrouwbaarheid van de SARA verder te onderzoeken zodat het eveneens gebruikt kan worden voor internationale doeleinden. Deze studie bevestigde de eerder gevonden resultaten van hoofdstuk 2, aangaande de betrouwbaarheid en het leeftijdsafhankelijke effect op de SARA scores. Deze studie resulteerde in normaalwaarden voor de SARA voor gezonde kinderen van vier tot 16 jaar.

Na de validatie van de ataxieschalen bij gezonde kinderen werd de betrouwbaarheid van de schalen ook getest bij EOA-patiënten. In **hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6** beschrijven wij de betrouwbaarheid, de convergente en de onderscheidende validiteit van de drie ataxieschalen. In een cross-sectioneel onderzoek bij 40 EOA-patiënten toonden we een hoge inter- en intra-beoordelaarsbetrouwbaarheid tussen de 0.91 en 0.99 (ICC) aan. In hoofdstuk vier bleek het leeftijdsafhankelijke effect en de variabiliteit van de scores op ataxieschalen bij de jongste kinderen (onder de 8 jaar) het grootst te zijn. Dit zou kunnen resulteren in een minder betrouwbare interpretatie van de ataxieschalen in deze leeftijdscategorie. Derhalve onderzochten we of een surrogaatmarker met een kleinere variabiliteit, zoals de sub-schaal lopen en staan, gebruikt kan worden. De convergente validiteit onderzoekt de vraag of deze sub-schaal hetzelfde meet als andere coördinatieschalen. De convergente validiteit voor deze sub-schaal lopen en staan van de SARA is hoog, evenals de correlatie met totale SARA-scores ($r_s=0.935$; $p<0.001$). Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van de SARA sub-schaal lopen en staan om de ernst van de ataxie bij jonge kinderen (onder de 8 jaar) te kunnen schatten. De betrouwbaarheid en de convergente validiteit van de ataxieschalen zijn dan wel hoog, de onderscheidende validiteit van de ataxie schalen (meten ze echt alleen de ernst van de ataxie?) bleek laag te zijn. Dit werd veroorzaakt doordat bijkomende verschijnselen zoals dystonie, myoclonus, chorea en spierzwakte de scores van de ataxieschalen ook beïnvloeden.

BETROUWBAARHEID VAN FENOTYPISCHE INSTRUMENTEN BIJ EOA

In **hoofdstuk 7** beschrijven we een cross-sectioneel onderzoek waarin de fenotypische betrouwbaarheid in een groep van 40 EOA-patiënten bepaald wordt. Alle patiënten werden gefilmd en deze fragmenten werden door 7 bewegingsstoornisspecialisten beoordeeld. De inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid van de fenotypische herkenning van EOA was laag met een Fleiss Kappa van 0.45 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0.38 – 0.51). Deze betrouwbaarheid geeft duidelijk weer dat een daadwerkelijke uniforme beoordeling van het “gecombineerd atactisch” fenotype moeilijk is.

Hoofdstuk 8 beschrijft een klinisch diagnostisch algoritme dat de clinicus kan helpen in het vinden van de onderliggende oorzaak van EOA. Door middel van 7 opeenvolgende stappen bestaande uit klinische, neuroradiologische, laboratoriumonderzoek en genetische onderzoeken kan tot een diagnose gekomen worden. Nieuwe genetische testen zoals Next Generation Sequencing (NGS), hebben het mogelijk gemaakt om sneller en meer genen in een keer te onderzoeken. Hoofdstuk 8 bevat derhalve een panel waarin meerdere ataxie geassocieerde genen zijn opgenomen die gebruikt kunnen worden voor het genetische onderzoek middels NGS technieken.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Schalen

Voor kinderen jonger dan 4 jaar is het bepalen van de betrouwbaarheid van ataxieschalen wenselijk. Door de grote variatie van de totale SARA scores bij kinderen tussen de 4 en 8 jaar, lijkt het gebruik van de SARA sub-schaal lopen en staan de voorkeur te hebben in kinderen jonger dan 4 jaar. Derhalve zal de SARA sub-schaal lopen en staan verder onderzocht moeten worden in kinderen jonger dan 4 jaar. Naast de in dit proefschrift beschreven factoren zijn er ook nog andere factoren te bedenken die van invloed kunnen zijn op de ataxieschalen.

Diagnostische mogelijkheden

Het beschreven algoritme in hoofdstuk 8 is nog niet getest bij kinderen en een studie naar de diagnostische opbrengst is belangrijk. Een mogelijke benadering om de diagnostische opbrengst van een dergelijk algoritme te bepalen is om het algoritme in de klinische situatie te gaan gebruiken. Op hetzelfde moment zal een panel van ataxiespecialisten op basis van het klinische beeld een diagnostisch plan vormen. Dit diagnostisch plan omvat neuroradiologisch onderzoek, laboratoriumonderzoek en genetische diagnostiek. Middels deze studieopzet kan de diagnostische opbrengst van het algoritme vergeleken worden met de nu bestaande gouden standaard. De tijd tot diagnose en de gemaakte kosten kunnen op deze manier eveneens vergeleken worden.

Behandelopties

Bij het schrijven van dit proefschrift zijn er geen behandelopties voor een neurodegeneratieve ataxie. Het gebruik van invasieve en niet-invasieve stimulatie methoden zijn belangrijke opkomende technieken. Bij atactische patiënten zijn niet-invasieve behandelingstechnieken zoals Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) en Transcraniële Directe Currente Stimulatie (tDCS) bewezen veilig en haalbaar met een verbetering van de ataxie tot gevolg. Deze technieken zijn echter toegepast in een groep van atactische patiënten met een cerebrovasculaire aandoening als oorzaak. Om het effect van deze technieken in een neurodegeneratieve ataxie op te helderen zal een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie plaats moeten vinden. Diepe Hersenkern Stimulatie (DBS) is eveneens geen effectieve behandeling voor atactische patiënten, maar wordt wel gebruikt voor de behandeling van bijkomende symptomen zoals tremor en dystonie. Opvallend is dat in deze met DBS behandelde patiëntengroep de ataxie ook lijkt te verbeteren, vermoedelijk door een effect op de netwerken tussen de basale ganglia en het cerebellum. Verder onderzoek is noodzakelijk om te bepalen of DBS echt een effectieve behandeling zou kunnen zijn voor ataxie, waarbij de eerste focus moet komen te liggen op het vinden van het beste stimulatietarget.

De huidige behandeling van een neurodegeneratieve ataxie is gericht op het behoud van het dagelijkse functioneren. Recent hebben specifieke revalidatietechnieken met “exercise videogaming” (exergames) aangetoond dat de atactische symptomen en het dagelijks functioneren kunnen verbeteren. Toekomstig onderzoek zal erop gericht moeten zijn het beste type exergame te vinden voor de verschillende EOA-fenotypes waarbij bepaald moet worden of statische of dynamische balansoefeningen voldoende zijn of dat kinetische training ook noodzakelijk is. Tevens is het belangrijk om te bepalen of het trainingseffect blijft bestaan over de tijd of dat continue training noodzakelijk is om het gewenste niveau te behouden. Hopelijk dragen de gevonden resultaten van dit proefschrift bij in de verdere verkenning van deze nieuwe therapeutische opties.

CONCLUSIE

Samenvattend toont dit proefschrift dat kwantitatieve diagnostische instrumenten, zoals de ataxieschalen, betrouwbaar toepasbaar zijn op de kindleeftijd en dat de fenotypische beschrijving van EOA-patiënten moeizaam is. Voor het optimaal interpreteren van de uitkomsten van de ataxieschalen moet rekening gehouden worden met de leeftijd, bijkomende bewegingsstoornissen en andere neurologische kenmerken. Hopelijk zullen de resultaten van dit proefschrift bijdragen aan het klinisch vervolg en aan het betrouwbaar interpreteren van toekomstige behandelopties voor EOA-patiënten.

